

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИНЦИПОВ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПРОЦЕССЕ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ

Сиваков В.П., Подпалов В.П.

Витебский государственный медицинский университет, Беларусь

В настоящее время придается большое внимание выявлению предикторов развития артериальной гипертензии (АГ). Развитие АГ ассоциируется с наличием факторов риска (ФР), с которыми связана наибольшая заболеваемость и смертность (1999 - WHO) [1]. К традиционным факторам риска относятся: избыточный вес, гиперхолестеринемия, чрезмерное потребление поваренной соли, недостаточная физическая активность, курение, наследственность, употребление алкоголя и др., а также определяется значение роли симпатической нервной системы [2].

Целью нашего исследования явилась оценка возможности прогнозирования индивидуального пятилетнего развития АГ на основе традицион-

ных ФР и исследования вариабельности ритма сердца (ВРС) при проведении комплекса стандартных нагрузочных проб.

Материалы и методы: Проведено пятилетнее когортное исследование 45 пациентов с исходными нормальными цифрами артериального давления (АД). По результатам исследования были сформированы две группы: первая группа лиц с нормальными цифрами АД за весь период исследования (Н-Н, $n=24$) и вторая группа лиц с нормальным АД в начале исследования и с развившейся АГ при конечном исследовании (Н-АГ, $n=21$). Диагноз АГ устанавливался при систолическом АД (САД) ≥ 140 мм. рт. ст. и/или диастолическом АД (ДАД) ≥ 90 мм. рт. ст. [1]. Вариабельность ритма сердца исследовалась по общепринятой методике [2, 3]. Проводились активная ортоклиностатическая, информационная и велозргометрическая пробы. Определялись следующие традиционные ФР: пол, возраст, индекс массы тела (индекс Кетле), курение, физическая активность, потребление алкоголя, порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧС) по модифицированной методике Henkin R.I. [4], липидный спектр крови, наследственность по АГ. Статистический анализ данных проводился при помощи пакета прикладных программ Statistica 5.0.

Результаты и их обсуждение: Анализу подвергались исходные показатели ФР и параметры ВРС в исследуемых группах пациентов.

Первым этапом исследования явилось определение межгрупповых различий по традиционным ФР и параметрам ВРС при проведении комплекса стандартных нагрузочных проб и выбор наиболее информативной из них. При анализе данных наиболее информативной оказалась активная ортоклиностатическая проба (АОП) [5].

Вторым этапом явилось построение уравнений риска развития АГ по показателям ФР и параметрам ВРС. Исходя из характера наших данных и цели исследования, для построения модели риска был выбран метод нелинейной логит-регрессии [6, 7]. При использовании дисперсионного анализа (ANOVA) были выявлены межгрупповые различия в показателях ФР и параметрах ВРС ($p < 0,05$) (рекомендовано в [2]), которые были положены в основу построения логит-моделей. Далее при использовании метода пошагового включения переменных в логит-модель риска выделялись наиболее значимые переменные ФР и ВРС. Зависимая переменная Y (отклик) принимала два значения: констатировано ли развитие АГ или не констатировано, что обусловило применение метода логит-регрессии для наших данных [7]. Предполагалось, что отклик (Y) связан с независимыми параметрами ФР и ВРС, которые выбраны для построения модели, функциональной зависимостью т.е.:

$$Y = F(\Phi P_1, ВРС_1, \dots, \Phi P_n, ВРС_n),$$

где F – функция

$\Phi P_1, \Phi P_n, BPC_1, BPC_n$ - показатели ΦP и BPC выбранные для построения модели при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Функция F является неизвестной, но исходя из параметров BPC существует предположение, что она нелинейная. Данное предположение позволило выбрать для построения модели модуль "Нелинейное оценивание", а не находить "решающее правило" при проведении дискриминантного анализа. Далее проводилось построение логит-регрессии, которая имеет вид:

$$Y = \text{Exp}(B_0 + B_1 \times \Phi P_1 + B_2 \times BPC_1 + \dots + B_n \times \Phi P_n + B_n \times BPC_n) / (1 + \text{Exp}(B_0 + B_1 \times \Phi P_1 + B_2 \times BPC_1 + \dots + B_n \times \Phi P_n + B_n \times BPC_n))$$

где B_0, B_1, B_n - неизвестные параметры, которые нужно оценить
 ΦP_1 и $\Phi P_n, BPC_1$ и BPC_n - показатели ΦP и BPC выбранные для построения модели

Exp - экспонента ($e = 2,71828$)

т.е. в более общем виде уравнение имеет вид: $Y = e^X / (1 + e^X)$

где $X = B_0 + B_1 \times \Phi P_1 + B_2 \times BPC_1 + \dots + B_n \times \Phi P_n + B_n \times BPC_n$
 $e = 2,71828$

Параметры B_0, B_1 и B_n были оценены квазиньютоновским методом, выбор метода оценки определялся наименьшим числом итераций, а функция потерь выбиралась автоматически и соответствовала методу наибольшего правдоподобия. По поведению остатков судили об адекватности описания моделью данных исследования, о распределении остатков судили по графикам на "нормальной вероятностной бумаге".

Третьим этапом явилось вычисление по построенной логит-модели коэффициентов риска для каждой группы.

Логит-модель риска развития АГ по показателям ΦP : параметры модели: $\chi^2 = 29,85, P < 0,001$ (таб. 1).

Таблица 1

B_0	Возраст	Пол	ИК	ПВЧС	САД _{С/О}	ЧП _{С/О}
37,036	-0,034	-1,428	-0,573	-2,951	-6,899	-9,377

где B_0 - константа; возраст - возраст обследуемого в годах; ИК - индекс Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$); ПВЧС - порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (у.е.); САД_{С/О} - систолическое артериальное давление на 3^й минуте в положении стоя к САД на 3^й минуте в положении лежа во время отдыха до пробы (у.е.); ЧП_{С/О} - отношение частоты пульса на 3^й минуте в положении стоя к частоте пульса на 3^й минуте в положении лежа во время отдыха до пробы (у.е.).

Коэффициент риска развития АГ по показателям ФР менее 0,53 у.е. указывал на большой риск. Прогностическая ценность модели 80,0 %.

Логит-модель риска развития АГ по показателям ФР и параметрам ВРС: параметры модели: $\chi^2 = 44,91$, $P < 0,001$ (таб. 2).

Таблица 2

B_0	Возр.	Пол	ИК	ПВЧС	САД _{С/О}	ЧП _{С/О}	SDNN _{С/П}	LF _{С/П}
33,883	-0,180	-6,879	-1,097	-11,761	-7,042	-1,254	-14,218	6,360

SDNN_{С/П} - отношение стандартного отклонения интервалов R-R на 3^й минуте в положении стоя к стандартному отклонения интервалов R-R на 3^й минуте в положении лежа после пробы (у.е.); LF_{С/П} – отношение показателя низкочастотной компоненты спектра на 3^й минуте в положении стоя к показателю низкочастотной компоненты спектра на 3^й минуте в положении лежа после пробы (у.е.).

Коэффициент риска развития АГ по показателям ФР и ВРС менее 0,62 у.е. указывал на большой риск. Прогностическая ценность модели 91,4 %.

Как видно из представленных данных при добавлении параметров ВРС к уже построенной модели по ФР прогноз увеличивается на 11,4 %.

Выводы:

Построенные логит-модели адекватно описывают данные исследования и обладают хорошей информативностью.

Включение параметров ВРС к уже построенной модели по ФР увеличивает прогностическую ценность модели до 91,4 %. Дополнительное применение параметров ВРС (SDNN_{С/П}, LF_{С/П}) улучшает качество прогноза на 11,4 %.

Предложенная методика может быть использована для определения индивидуального пятилетнего риска развития АГ и формирования групп с целью проведения дальнейших профилактических мероприятий.

В процессе подготовки специалистов, наряду с традиционными ФР, необходимо изучение параметров ВРС, как независимых ФР развития АГ, улучшающих качество индивидуального прогноза.

Литература

1. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // Blood pressure. – 1999. – Vol. 8 (suppl 1). – P. 1-21.
2. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // European Heart Journal.- 1996.- Vol. 17. – P. 354-381.
3. Марпл-мл С.Л. Цифровой спектральный анализ и его приложение. М.: Мир, 1990.- 584 с.

4. Некрасова А. А., Суворов Ю. И., Мусаев З. М. Патофизиологическая роль вкусовой чувствительности к поваренной соли и определение его при лечении больных гипертонической болезнью диуретиками // Бюл. Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. – 1984. - № 1. – С. 68-72.

5. Сиваков В.П., Подпалов В.П. Стандартные нагрузочные пробы и вариабельность ритма сердца: аспекты прогноза развития артериальной гипертензии // Фундаментальные науки и достижения клинической медицины и фармации: Тез. докл. 57-ой сессии ВГМУ, Витебск, 2002. – С. 51-52.

6. Лакин Г. Ф. Биометрия. М: Высшая школа, 1990. – 352 с.

7. Боровиков В.П. Statistica 5.0. М: Комп. пресс, 1999. – 581 с.